

Rec'd PCT/RTQ 17 MAR 2005  
10/KR 18.09.2003

REC'D 07 OCT 2003

WIPO PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0056836  
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 09월 18일  
Date of Application

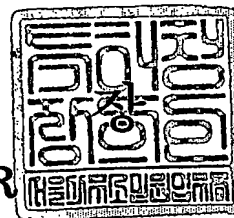
출원인 : 연성정밀화학(주)  
Applicant(s) YONSUNG FINE CHEMICAL CO. LTD.

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 09 월 01 일

특 허 청  
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0006
【제출일자】	2002.09.18
【발명의 명칭】	프로스타글란딘 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질
【발명의 영문명칭】	Process for preparing prostaglandin derivatives and starting materials for the same
【출원인】	
【명칭】	연성정밀화학 (주)
【출원인코드】	1-2001-006446-9
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【대리인】	
【성명】	이은선
【대리인코드】	9-1998-000423-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김용현
【성명의 영문표기】	KIM, Yong Hyun
【주민등록번호】	701008-1064121
【우편번호】	157-015
【주소】	서울특별시 강서구 화곡5동 73-73
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이의석
【성명의 영문표기】	LEE, Yiu Suk
【주민등록번호】	680427-1057911
【우편번호】	156-090
【주소】	서울특별시 동작구 사당동 105 우성아파트 304동 407호
【국적】	KR

## 【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인  
최규팔 (인) 대리인  
이은선 (인)

## 【수수료】

## 【기본출원료】

20 면 29,000 원

## 【가산출원료】

4 면 4,000 원

## 【우선권주장료】

0 건 0 원

## 【심사청구료】

0 항 0 원

## 【합계】

33,000 원

## 【첨부서류】

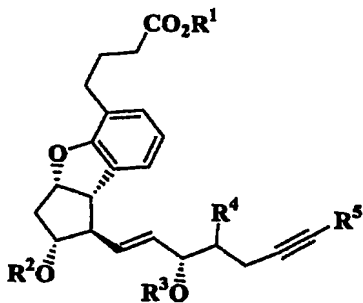
1. 요약서·명세서(도면)\_1통 2. 위임장\_1통

## 【요약서】

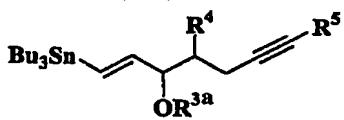
## 【요약】

본 발명은 화학식 1의 벤조프로스타사이클린(benzoprostacycline) 유도체, 즉, 5,6,7-트리노르-4,8-인터-m-페닐렌 PGI<sub>2</sub> (5,6,7-trinor-4,8-inter-m-phenylene PGI<sub>2</sub>) 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질로서 화학식 3의 비닐틴(vinyl tin) 화합물에 관한 것이다:

## 【화학식 1】



## 【화학식 3】



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 명세서에 정의된 바와 같다.

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

프로스타글란딘 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질{Process for preparing prostaglandin derivatives and starting materials for the same}

## 【발명의 상세한 설명】

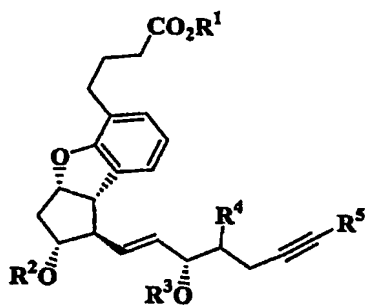
## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 화학식 1의 벤조프로스타사이클린(benzoprostacycline) 유도체, 즉, 5,6,7-트리노르-4,8-인터-m-페닐렌 PGI<sub>2</sub> (5,6,7-trinor-4,8-inter-m-phenylene PGI<sub>2</sub>) 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질로서 화학식 3의 비닐틴(vinyl tin) 화합물에 관한 것이다:

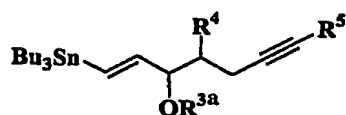
## &lt;2&gt; [화학식 1]

&lt;3&gt;



## &lt;4&gt; [화학식 3]

&lt;5&gt;



## &lt;6&gt; 상기 식에서,

- <7>  $R^1$ 은 양이온, H 또는  $C_{1-12}$ 알킬을 나타내고,
- <8>  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 H 또는 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내며,
- <9>  $R^{3a}$ 는 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내고,
- <10>  $R^4$ 는 H 또는  $C_{1-3}$ 알킬을 나타내며,
- <11>  $R^5$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬을 나타낸다.
- <12> (Bu: 부틸)
- <13> 화학식 1의 벤조프로스타사이클린 유도체는 미국특허 제5,202,447호 및 Tetrahedron Lett. 31, 4493(1990) 등에 공지된 화합물로서, 그 일반적인 합성법으로는 Tetrahedron Lett. 31, 4493(1990)에 보고되어 있는 반응식 1의 방법을 들 수 있다:

<15> (Et: 에틸, Ts: 토실, THF: 테트라하이드로퓨란, LAH: 리튬알루미늄하이드라이드, TBS: t-부틸디메틸실릴, DMF: 디메틸포름아미드, pyr.: 피리딘, Ac: 아세틸, Me: 메틸)

<16> 즉, i) 벤조퓨란환으로부터 출발하여 프린스(Prins) 반응을 통하여 디올 화합물을 형성한 후, ii) 그리냐르(Grignard) 반응을 통하여 벤젠환에 치환체를 도입하고, iii) 디올을 선택적으로 보호한 후 위티그(Wittig) 반응을 통하여  $\omega$ -체인을 도입하고, iv) 루케(Luche) 조건하에서 환원, 탈아세틸화 및 에스테르 가수분해를 통하여 합성하는 방법이다. 그러나 상기 방법은  $\omega$ -체인을 도입한 후 C15 위치의 케톤을 환원한 결과 생성되는 디아스테레오머 혼합물이 이성질체의 비율이 45:55로 입체선택성이 매우 떨어지고, 원하는 이성질체의 수율이 40%로 매우 저조하다는 문제점이 있다.

**【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】**

<17> 이에 본 발명자들은 상기한 바와 같은 종래기술의 문제점을 해결하여 보다 경제적이고 효율적인 화학식 1의 화합물의 제조방법을 개발하고자 집중적인 연구를 수행하였다. 그 결과,  $\omega$ -체인을 갖는 화합물을 새로이 고안하고 이를  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤에 1,4-첨가반응시키는 단계를 제1단계로 하여 화학식 1의 화합물을 제조함으로써 상기 목적을 달성할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

**【발명의 구성 및 작용】**

<18> 첫째, 본 발명은

<19> (1) 화학식 3의 화합물을 그의 큐푸레이트(cuprate)로 전환시킨 후, 화학식 2의  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤에 입체선택적으로 1,4-첨가반응시켜 화학식 4의 화합물을 생성시키고;

<20> (2) 화학식 4의 화합물에서 사이클로펜타논환의 케톤을 환원시켜 화학식 5의  $\alpha$ -알콜 화합물을 생성시키며;

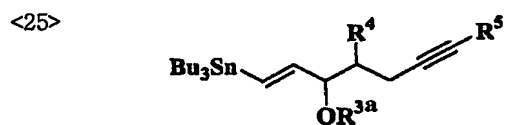
<21> (3) 화학식 5의 화합물에서  $\alpha$ -알콜을  $\beta$ -할라이드로 치환하여 화학식 6의  $\beta$ -할라이드 화합물을 생성시키고;

<22> (4) 화학식 6의 화합물에서 하이드록시 보호기를 탈보호하여 화학식 7의 화합물을 생성시키며;

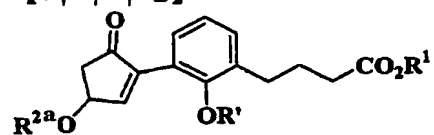
<23> (5) 화학식 7의 화합물을 분자내 폐환반응시켜 화학식 1의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하여, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



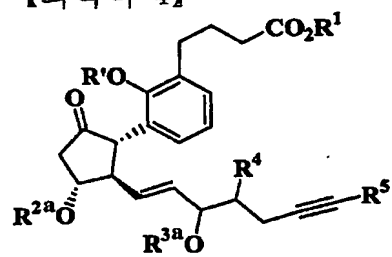
<24> [화학식 3]



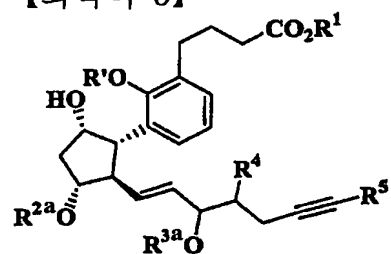
<26> [화학식 2]



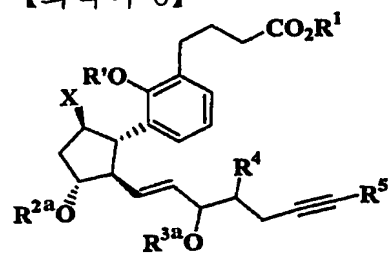
<27> [화학식 4]



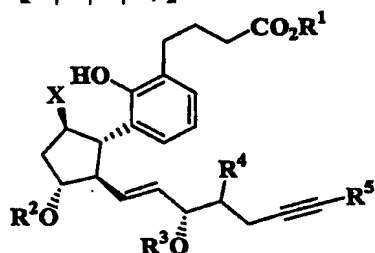
<28> [화학식 5]



<29> [화학식 6]

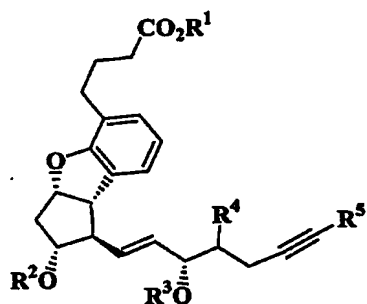


<30> 【화학식 7】



<31> [화학식 1]

<32>



<33> 상기 식에서,

<34> R<sup>1</sup>은 양이온, H 또는 C<sub>1-12</sub>알킬을 나타내고,

<35> R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 각각 H 또는 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내며,

<36> R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 각각 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내고,

<37> R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1-3</sub>알킬을 나타내며,

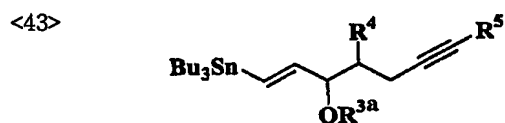
<38> R<sup>5</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬을 나타내고,

<39> R'은 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 벤질옥시메틸, p-벤질옥시메틸 등의 치환된 메틸에테르를 나타내며,

<40> X는 할로젠으로서, 바람직하게는 클로로를 나타낸다.

<41> 둘째, 본 발명은 화학식 3의 화합물에 관한 것이다:

<42> [화학식 3]

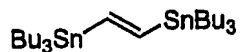


<44> 상기 식에서, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 상기 정의된 바와 같다.

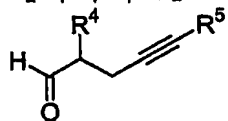
<45> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<46> 본 발명에 따른 제조방법에서 출발물질로 사용되는 화학식 3의 화합물은 신규 화합물로서, 이의 제조방법으로는 화학식 8의 화합물을 화학식 9의 화합물과 반응시킨 후 생성된 하이드록시기를 보호하는 방법(방법 ㉑)과, 화학식 8의 화합물을 화학식 10의 화합물과 반응시킨 후 생성된 케톤을 환원시킨 후 생성된 하이드록시기를 보호하는 방법(방법 ㉒)이 있다:

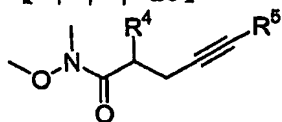
<47> 【화학식 8】



<48> 【화학식 9】



&lt;49&gt; 【화학식 10】



&lt;50&gt; a) 방법 ①

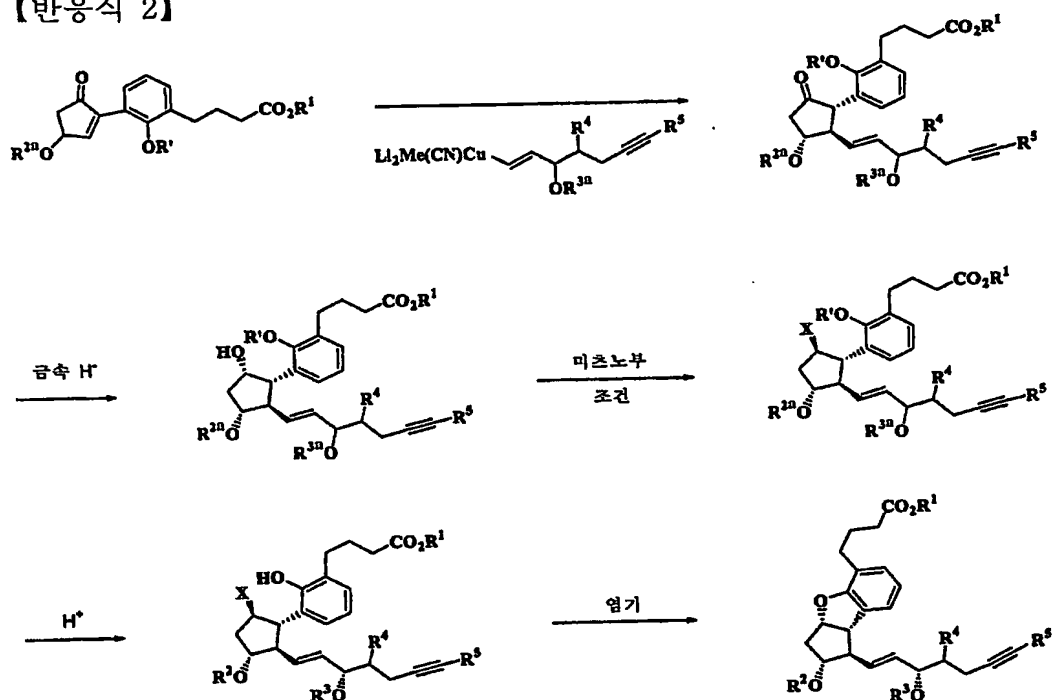
<51> 화학식 8의 화합물을 THF에 용해시킨 후  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 후  $n\text{-BuLi}$ 을 서서히 가하고, 동일 온도에서 1 시간동안 교반한다. 그 후, 화학식 9의 화합물을 THF에 희석하여 가하고 5 분간 교반한 후 하이드록시 보호제(예: TBSCl)를 가하여 화학식 3의 화합물을 얻는다.

&lt;52&gt; b) 방법 ②

<53> 화학식 8의 화합물을 THF에 용해시킨 후  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 후  $n\text{-BuLi}$ 을 서서히 가하고, 동일 온도에서 1 시간동안 교반한다. 그 후, 화학식 10의 화합물을 THF에 희석하여 가하고 5 분간 교반한 후  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액으로 반응을 종결한다. 반응액을 디에틸에테르로 추출하고 농축한 후, 메탄올을 가하고 세륨 클로라이드를 가한다. 소듐보로하이드라이드를 이용하여 케톤을 환원시킨 후, 염수(brine)를 가하고 헥산으로 추출하여 농축한다. 이를 DMF에 녹인 후 하이드록시 보호제(예: TBSCl)를 가하여 화학식 3의 화합물을 얻는다.

<54> 본 발명에 따른 제조방법을 반응식으로 나타내면 반응식 2와 같다:

## &lt;55&gt; 【반응식 2】



<56> 본 발명에 따른 제조방법을 각 단계별로 설명하면 다음과 같다.

<57> (1) 제1단계: 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물의 제조

<58> 화학식 2의 화합물에 존재하는  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤에 화학식 3의 비닐틴으로부터 형성한 큐푸레이트를 1,4-첨가반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조한다. 이때 큐푸레이트는 사이클로펜텐에 치환되어 있는 알콕시기( $-\text{OR}^{2a}$ )의 입체장애를 받아 반대편으로 첨가되어 알콕시기와 서로 트랜스인 입체배열을 갖게 된다. 이렇게 첨가된  $\omega$ -체인은 사이클로펜타논의  $\alpha$ -체인에 또다른 입체장애를 유발함으로써  $\omega$ -체인이  $\alpha$ -체인과 서로 트랜스인 입체화학을 갖는 화학식 4의 화합물이 얻어진다.

<59> (2) 제2단계: 화학식 4의 화합물의 환원에 의한 화학식 5의 화합물의 제조

<60> 화학식 4의 화합물에 존재하는 케톤의 환원은 다양한 금속 하이드라이드를 이용하여 수행될 수 있다. 이 때 사용가능한 금속 하이드라이드로는 소듐보로하이드라이드( $\text{NaBH}_4$ ), L-셀렉트라이드(L-selectride), N-셀렉트라이드 또는 K-셀렉트라이드이며, 바람직하게는 L-셀렉트라이드이다. 이는 금속 하이드라이드의 크기가 클수록 화학식 4의 화합물에 치환되어 있는 알콕시기( $\text{R}^{2a}\text{O}-$ ,  $\text{R}^{3a}\text{O}-$ )로부터 입체장애를 받아 사이클로펜타논환을 중심으로 알콕시기의 반대편에서 하이드라이드가 공격하여 목적하는  $\alpha$ -알콜이 선택적으로 얻어지기 때문이다. 이 반응을 위하여,  $-78^\circ\text{C}$ 에서 용매에 녹인 1 당량의 화학식 4의 화합물에 1~3 당량의 L-셀렉트라이드를 가하여 1~2 시간동안 교반한 후, 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ 로 반응을 종결한다. 반응액을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30 분간 교반하고, 디에틸에테르로 추출한 후 농축하여 화학식 5의 화합물을 입체선택적으로 얻을 수 있다. 이 물질은 별다른 정제 없이 다음 반응에 사용한다. 사용가능한 용매의 예는 테트라하이드로퓨란, 디에틸에테르 또는 디클로로메탄이다.

<61> (3) 제3단계: 화학식 5의 화합물의 할라이드 치환에 의한 화학식 6의 화합물의 제조

<62> 화학식 5의  $\alpha$ -알콜을 다양한 경로를 통해  $\beta$ -할라이드로 치환반응시킨다. 이를 위하여, 먼저 알콜을 이탈기가 될 수 있는 것으로 변환시킨 후 할라이드를 친핵체로 하는  $\text{SN}_2$  반응을 통하여 변환시키는 방법을 사용할 수 있다. 이 때 이탈기로는 p-톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄 설포네이트 등이 있으며, 할라이드 친핵체로는 리튬 할라이드, 테트라부틸암모늄 할라이드 등이 있다. 사용가능한 용매의 예는 디클로로메탄, 피리딘, 톨루엔, 디메틸포름아

미드 등이다. 또한, 트리알킬포스핀과 카본테트라할라이드를 사용하여 직접 할라이드로 변환시키는 방법을 사용할 수 있다. 트리알킬포스핀으로는 트리-n-부틸포스핀, 트리페닐포스핀 등이 바람직하다.

<63> (4) 제4단계: 화학식 6의 화합물의 탈보호에 의한 화학식 7의 화합물의 제조

<64> 화학식 6의 화합물에 존재하는 벤젠환 및 임의로 사이클로펜타논환 및  $\omega$ -체인의 하이드록시 보호기는 산성 조건하에서 탈보호할 수 있다. 사용가능한 산의 예로는 희석된 염산, p-톨루엔설폰산, 피리디늄 p-톨루엔설폰산 등이 있으며, 사용가능한 용매의 예는 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 아세톤 또는 이들의 혼합용매 등이다.

<65> (5) 제5단계: 화학식 7의 화합물의 분자내 폐환반응에 의한 화학식 1의 화합물의 제조

<66> 화학식 7의 화합물을 다양한 염기 존재하에 페놀릭 하이드록시 그룹과  $\beta$ -할라이드의  $SN_2$  반응을 통해 화학식 1의 화합물을 합성할 수 있다. 이 반응에서 염기로는 트리알킬아민, 예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 또는 무기염기, 예를 들어 NaH,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $KHCO_3$  또는  $NaHCO_3$  등과 같은 통상의 염기가 사용될 수 있고, 특히  $K_2CO_3$ 가 적합하다. 용매로는 반응에 영향을 주지 않는 극성 용매나 비극성 용매 모두 사용가능하며, 바람직하게는 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 아세토니트릴( $CH_3CN$ ) 등을, 특히 바람직하게는  $CH_3CN$ 을 사용한다. 반응의 온도는 약 0 내지 100  $^{\circ}C$ 가 적합하다.

<67> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 구체적으로 설명하나, 본 발명의 범위가 이들에 의해 어떤 식으로든지 제한되는 것은 아니다.

<68> 제조예: t-부틸디메틸(2-메틸-1-(2-트리부틸스타닐-비닐)-4-헥시닐옥시)실란의 제조

<69> THF(500 ml)에 트랜스-비스트리부틸틴 에틸렌(110 g, 181 mmol)을 가한 후 -78 °C로 냉각하였다. 여기에 BuLi(72 ml, 2.5 M in hexane, 181 mmol)을 적가하고 동일 온도에서 1 시간동안 교반한 후, 2-메틸헥신-4-산 메톡시메틸아미드(25.5 g, 151 mmol)를 THF(30 ml)에 녹여 적가하였다. 동일 온도에서 15 분간 교반한 후 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(100 ml)을 가하고 반응온도를 상온으로 올린 후 헥산으로 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과한 후 감압 농축하였다. 잔류물을 메탄올 1 l 에 용해시킨 후 CeCl<sub>3</sub>(50 g, 136 mmol)을 가하고 0 °C로 냉각시킨 후 소듐 보로하이드라이드(5.2 g, 136 mmol)를 가하고 10 분간 교반하였다. 염수 500 ml를 가한 후 헥산으로 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 여기에 DMF(500 ml), 이미다졸(27 g, 400 mmol) 및 TBSCl(30 g, 200 mmol)을 차례로 가하고 12 시간동안 교반하였다. 반응 종결 후 헥산으로 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산)를 수행하여 무색의 투명한



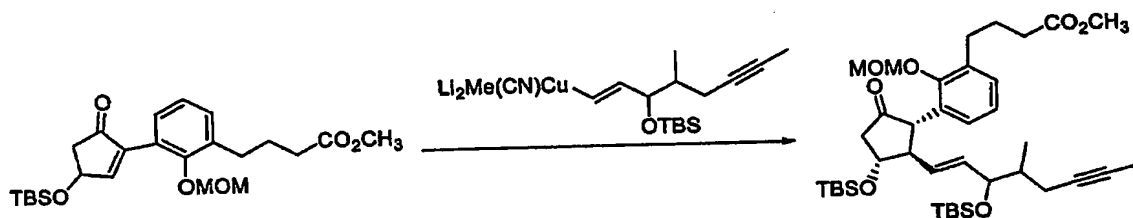
t-부틸디메틸(2-메틸-1-(2-트리부틸스타닐-비닐)-4-헥시닐옥시)실란(60 g, 74%)

을 얻었다.

<70>  $^1\text{H}$  NMR: 0.89(m, 28H), 1.30~1.58(m, 14H), 1.79(t, 3H), 1.92~2.21(m, 2H), 3.89(dd, 1/2H), 4.06(dd, 1/2H), 5.82~6.08(m, 2H)

<71> 실시예 1: (4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-옥소-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르의 제조

<72>



<73> (MO: 메톡시)

<74> THF(15 ml)에 CuCN(1.21 g, 13.5 mmol)을 가한 후 0 °C로 냉각하였다. 여기에 MeLi(20.6 ml, 1.44 M in Et<sub>2</sub>O, 29.7 mmol)을 적가한 후 t-부틸디메틸(2-메틸-1-(2-트리부틸스타닐-비닐)-4-헥시닐옥시)실란(8.2 g, 15.2 mmol)을 적가하고 상온에서 2 시간동안 교반하였다. 반응액을 -65 °C로 냉각하고 4-{3-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-옥소-사이클로펜트-1-에닐]-2-메톡시메톡시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르(4.3 g, 9.6 mmol)를 15 ml의 THF에 용해시켜 가하였다. 반응온도를 -35 °C로 올리고 5 분간 교반한 후 NH<sub>4</sub>Cl-NH<sub>3</sub>(9:1) 용액에 가하고 15

분간 교반하였다. 디에틸에테르로 추출한 후 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=8:1)를 수행하여 무색의 투명한 (4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-옥소-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르(5.6 g, 83%)를 얻었다.

<75> 실시예 2: 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-하이드록시-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르의 제조



<77> 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-옥소-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르 2.6 g(3.67 mmol)을 THF(40 ml)에 용해시키고 반응액을 -78 °C로 냉각한 후 L-셀렉트라이드(1M · THF 용액, 7.35 mmol)를 천천히 적가하였다. 동일한 온도에서 2 시간동안 교반한 후 과산화수소(30% 수용액, 16 mmol)를 사용하여 반응을 종결하였다. 반응액을 0 °C에서 30 분간 교반한 후 디에틸에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 후 황산마그네슘

으로 건조하고 여과하여 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:

아세트산에틸=4:1)를 수행하여

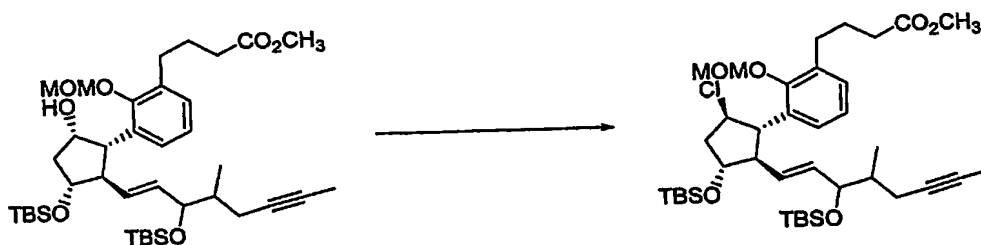
4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)

-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-하이드록시-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-

부티르산 메틸 에스테르(2.3 g, 수율 90%)를 얻었다.

<78> 실시예 3: 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-클로로-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르의 제조

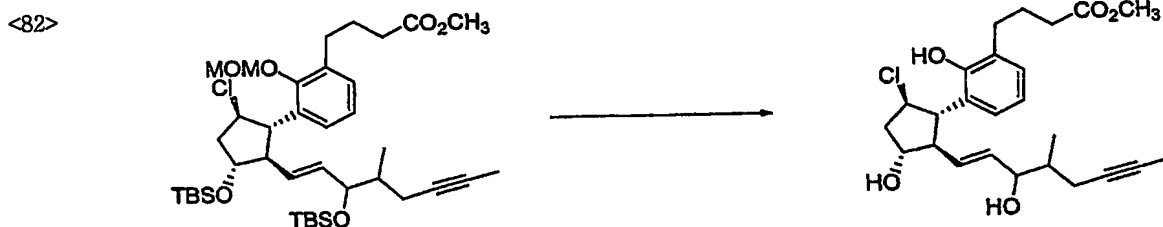
<79>



<80> 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-하이드록시-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르 506 mg(0.72 mmol), 트리페닐포스핀(350 mg, 1.34 mmol), CH<sub>3</sub>CN(6 ml), 피리딘(112 mg, 1.42 mmol) 및 CCl<sub>4</sub>(240 mg, 1.55 mmol)의 혼합물을 12 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압하에서 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=10:1)를 수행하여 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐

]5-클로로-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르(426 mg, 수율 82%)을 얻었다.

<81> 실시예 4: 4-{3-[5-클로로-3-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-사이클로펜틸]-2-하이드록시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르의 제조

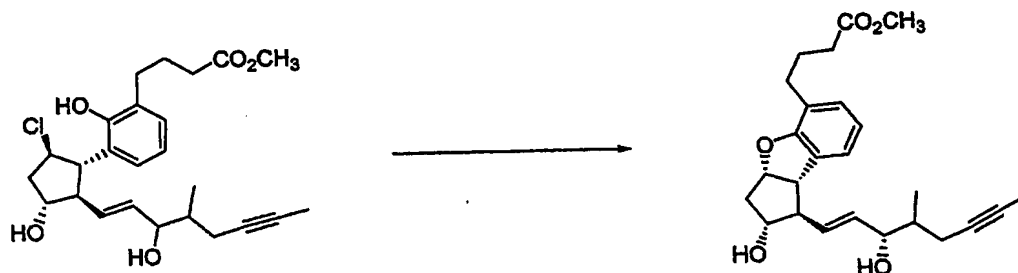


<83> 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-클로로-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르 939 mg(1.3 mmol)을 메탄올/디클로로메탄(5:2) 혼합용액 14 ml에 녹인 후 p-톨루엔설폰산(895 mg, 5.2 mmol)을 가한 후 상온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 소듐바이카보네이트 수용액으로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:2)를 수행하여 4-{3-[5-클로로-3-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-사이클로펜틸]-2-하이드록시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르(304 mg, 수율: 52%)를 얻었다.

## &lt;84&gt; 실시예 5:

4-[2-하이드록시-3-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[a]인덴-7-일]-부티르산 메틸 에스테르의 제조

&lt;85&gt;



<86> 4-{3-[5-클로로-3-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-사이클로펜틸]-2-하이드록시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르 1.12 g(2.5 mmol)을 아세토니트릴 10 ml에 녹인 후 무수 탄산칼륨 691 mg(5.0 mmol)을 가한 후 상온에서 4 시간동안 교반하였다. 반응 종결 후 반응액을 감압 농축한 후 물 10ml를 가하고 아세트산에틸 10 ml로 3 회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:2)를 수행하여 4-[2-하이드록시-3-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[a]인덴-7-일]-부티르산 메틸 에스테르(980 mg, 수율: 95%)를 얻었다.

## 【발명의 효과】

<87> 본 발명의 방법에 따르면,  $\omega$ -체인의 환원조작에 따른 이성질체의 발생으로 인해 수율이 감소하는 것을 개선할 수 있을 뿐 아니라, 최종 단계에서 이성질체의 분리에 따르는 수율 감소 또한 개선할 수 있다. 따라서 정제가 용이하고 이

1020020056836

출력 일자: 2003/9/5

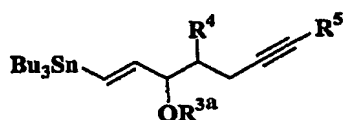
성질체의 발생비율 또한 상대적으로 높기 때문에 경제적이고 효율적으로 화학식  
1의 프로스타글란딘 유도체를 합성할 수 있다.

## 【특허청구범위】

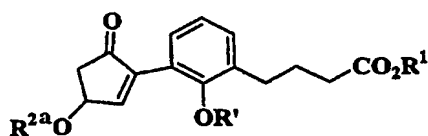
## 【청구항 1】

- (1) 화학식 3의 화합물을 그의 큐푸레이트로 전환시킨 후, 화학식 2의  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 케톤에 입체선택적으로 1,4-첨가반응시켜 화학식 4의 화합물을 생성시키고;
- (2) 화학식 4의 화합물에서 사이클로펜타논환의 케톤을 환원시켜 화학식 5의  $\alpha$ -알콜 화합물을 생성시키며;
- (3) 화학식 5의 화합물에서  $\alpha$ -알콜을  $\beta$ -할라이드로 치환하여 화학식 6의  $\beta$ -할라이드 화합물을 생성시키고;
- (4) 화학식 6의 화합물에서 하이드록시 보호기를 탈보호하여 화학식 7의 화합물을 생성시키며;
- (5) 화학식 7의 화합물을 분자내 폐환반응시켜 화학식 1의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하여, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법:

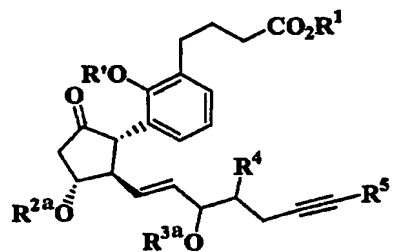
## [ 화학식 3 ]



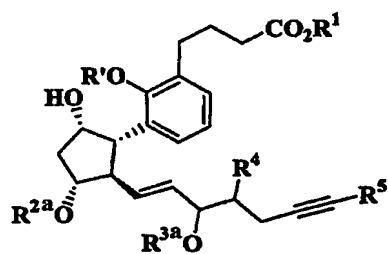
## [ 화학식 2 ]



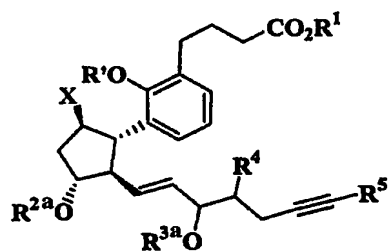
[화학식 4]



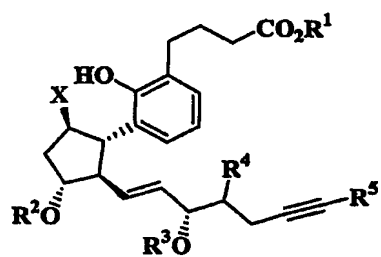
[화학식 5]



[화학식 6]

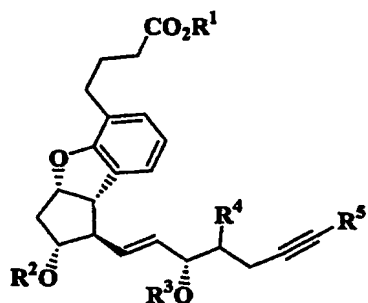


[화학식 7]



[화학식 1]





상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 양이온, H 또는 C<sub>1-12</sub>알킬을 나타내고,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 각각 H 또는 하이드록시 보호기를 나타내며,

R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 각각 하이드록시 보호기를 나타내고,

R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1-3</sub>알킬을 나타내며,

R<sup>5</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬을 나타내고,

R'은 하이드록시 보호기를 나타내며,

X는 할로젠을 나타낸다.

#### 【청구항 2】

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 각각 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐이고, R'는 메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 벤질옥시메틸 또는 p-벤질옥시메틸인 방법.

**【청구항 3】**

제1항에 있어서, 단계 (2)에서 금속 하이드라이드를 이용하여 환원시키는 방법.

**【청구항 4】**

제3항에 있어서, 금속 하이드라이드가 소듐보로하이드라이드( $\text{NaBH}_4$ ), L-셀렉트라이드(L-selectride), N-셀렉트라이드 및 K-셀렉트라이드로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

**【청구항 5】**

제1항에 있어서, 단계 (3)에서 i)  $\alpha$ -알콜을 이탈기로 변환시킨 후 할라이드를 친핵체로 하는  $\text{SN}_2$  반응을 통해  $\beta$ -할라이드로 변환시키거나, ii) 트리알킬포스핀과 카본테트라할라이드를 사용하여 직접  $\beta$ -할라이드로 변환시키는 방법.

**【청구항 6】**

제1항에 있어서, 단계 (4)에서 하이드록시 보호기를 산성 조건하에서 탈보호하는 방법.

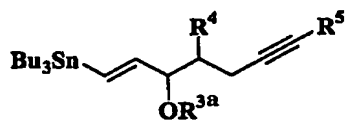
**【청구항 7】**

제1항에 있어서, 단계 (5)에서 염기 존재하에 폐환반응시키는 방법.

**【청구항 8】**

화학식 3의 화합물:

[화학식 3]



상기 식에서,

$\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 는 각각 제1항에 정의된 바와 같다.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**